Centro per lo studio, diagnosi e cura dei tumori
Ospedale di S. Giovanni Battista in Torino

Prof. B. PESCAROLO

La febbre nei tumori maligni, specie nel carcinoma

Estratto da *Minerva Medica*
Anno IX - N. 27 (7 luglio 1929)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE « MINERVA »
:: :: Via Martiri Fascisti, 15 :: :

Centro per lo studio, diagnosi e terapia dei tumori
Ospedale di S. Giov. Batt. e della Città di Torino

Prof. B. Pescarolo

La febbre nei tumori maligni, specie nel carcinoma (1)

Nell'ultima nostra Riunione del 7 aprile abbiamo sentito dal Prof. Donati la descrizione di un tumore osseo del bacino, un sarcoma di Ewing esordito in seguito a trauma, con fenomeni infiammatorii acuti, tra cui febbre elevata. Colle cure radiologiche si ridusse moltissimo il tumore e scomparve la febbre. Un caso simile venne presentato dal Prof. Bertolotti nella riunione del 25 giugno 1928, con localizzazione all'omero; il quadro clinico era nettamente febbrile e la febbre scomparve rapidamente colla rapida scomparsa del tumore ottenuta colle radiazioni. Anche il caso di osteosarcoma dell'omero, comunicato dal Prof. Bianchetti nella passata riunione, era accompagnato da temperature elevate, che malgrado la presenza di un piccolo focolaio di suppurazione l'O. non esitò d'imputare al tumore stesso, di cui la febbre accompagnava il rapido sviluppo.

Sono tre casi della cosidetta febbre sarcomatosa, che si vede con notevole frequenza nei sarcomi ossei, specialmente a rapida evoluzione. Nella monografia di Putti e Camurati (« I tumori delle ossa e la loro cura », 1927), troviamo che in 21 casi, corrispondenti all'11,05% dei tumori ossei da loro osservati, fu notato aumento di temperatura, cioè in due casi di tumori benigni e 19 di tumori maligni; 15 erano primitivi, 6 secondarii.

(1) Comunicazione letta alla Riunione per lo studio e cura dei tumori. - 25-V-1929.

Anche per il linfosarcoma è conosciuta una febbre di tipo speciale, già descritta nel secolo scorso da Ebstein: febbre ricorrente cronica; e nel linfogranuloma, che certamente, fino ai lavori di Sternberg 1898-1905, si confondeva soventi col linfosarcoma, sappiamo dalle lezioni del Prof. Micheli, che la febbre vi è frequentissima, di vario tipo, per quanto possa mancare all'inizio e per certi periodi; e Buttino nella sua tesi sul linfogranuloma, inspirata dal compianto Battistini, dice che quasi costantemente nel decorso del granuloma maligno vi sono elevazioni termiche, che possono rivestire (Gower) il tipo continuo, il tipo intermittente, il tipo remittente. Per quanto il linfogranuloma non appartenga istologicamente ai tumori, clinicamente si può dire che è un tumore maligno.

Io ebbi occasione di curare 3 casi di linfogranuloma febbrile in individui sifilitici con W. iperpositiva; colle cure specifiche si arrivò a sopprimere la W., ma senza modificare in alcun modo nè la febbre nè l'andamento del linfogranuloma: in uno era caratteristica l'insorgenza di un attacco febbrile della durata di 4 - 5 giorni ogni 7 - 8 di apiressia; ogni attacco pareva corrispondere ad una nuova tappa del tumore. Verso la fine della malattia tanto nel linfosarcoma che nel linfogranuloma la roentgenterapia determina, colla forte riduzione delle masse ghiandolari, la scomparsa della febbre. Lo stesso si vede talvolta nei sarcomi viscerali, tanto primitivi che metastatici, se accompagnati da febbre; se le masse metastatiche cedono ai raggi, cede pure la temperatura, per ricomparire ad una nuova metastasi.

Per quanto alcuno davanti a sarcomi decorrenti in modo acuto con temperature di 39° - 40°, tenda a credere che si tratti di forme infettive pseudoneoplastiche, la grande maggioranza crede all'esistenza di una febbre sarcomatosa, con particolare frequenza nei sarcomi ossei, giovanili, e l'effetto utile delle radiazioni, tanto sul tumore che sulla febbre contemporaneamente, è una prova del loro legame.

Su questo fatto, già descritto dal Bertolotti fin

dal gennaio 1923 e che ritengo di grande importanza, ritornerò in seguito.

Ma è specialmente del carcinoma febbrile, che desidero parlare. Vi è una febbre carcinomatosa? e, se esiste, a che cosa è dovuta?, ha un andamento caratteristico?, ha un valore diagnostico?, ha importanza prognostica? Per rispondere a queste domande non possiamo, per ora, fondarci che sulla casuistica clinica ed anatomo-patologica, materiale di costruzione prezioso, ma talvolta infido.

La storia della febbre carcinomatosa è molto antica, risale a Galeno se non ad Ippocrate; la risparmierò; ma di qualche pubblicazione moderna non posso fare a meno di occuparmi, e di chiamarvi sopra la vostra attenzione. Una è di Freudweiler (*D. Arch. f. Klin. Med.*, 1899, Bd. 64), che pubblicava per la prima volta un lavoro di statistica sopra 475 casi di cancro occorsi nella clinica di Eichhorst a Zurigo, dal 1884 al 1897, sulle manifestazioni febbrili del carcinoma degli organi interni. L'altra è quella di Bozzolo, che in una relazione sulle febbri di origine nascosta al Congresso di Medicina interna dell'ottobre 1904, assegnò ad un gruppo di tali febbri le febbri che chiamò precancerose, perchè compaiono quando il tumore non è ancora accessibile ai nostri mezzi di diagnosi, ma si connettono allo sviluppo del tumore nel profondo. Di lavori più recenti meritano cenno quello di M. Giordano, Tenente Medico di Marina, del 1913. sopra un centinaio di carcinomi febbrili, raccolti nella divisione Chirurgica di Giordano a Venezia e nella Clinica Medica di Padova, lavoro molto ricco di letteratura, e quello del 1927 di Alberico Testi, l'emerito Primario di Faenza, intitolato: *La febbre cancerigna,* e per ultimo la recentissima pubblicazione del Professor Gamna: *Rilievi clinici sul cancro dello stomaco,* 1929.

Naturalmente Freudweiler, Giordano e tutti gli AA. che si occuparono di tale argomento dovettero preoccuparsi, al fine di stabilire l'esistenza di una febbre carcinomatosa, autoctona, di eliminare tutti i casi di carcinoma in cui la febbre, sia in vita, sia

al tavolo anatomico, poteva spiegarsi facilmente con altre cause, cioè con altre malattie concomitanti, come tubercolosi e sifilide, con evidenti complicazioni infiammatorie o settiche, che tanto facilmente in un dato momento colpiscono il carcinoma nella sua massa o nei suoi dintorni. Perciò il periodo veramente utile di queste ricerche comincia solo da quando le storie cliniche degli ammalati sono corredate in modo da ritenere la diagnosi clinica assolutamente certa, da quando lo studio anatomo-patologico sul cadavere è praticato in modo completo, e da quando sono eseguite regolarmente le indagini microscopiche e batteriologiche dei tumori, durante la vita e dopo morte. Alla stregua di tali ricerche vanno rivedute tutte le pubblicazioni sulla febbre dei carcinomi, ed allora il numero dei casi accettabili come forme genuine di carcinomi febbrili, per se stessi, si riduce di molto. Così, per es., Freudweiler fece il suo lavoro su 475 casi di cancro, di diagnosi assolutamente certa: 189, cioè quasi il 40%, ebbero decorso febbrile. Di 64 ebbe in esame i protocolli di autopsia; 50 di questi cancri febbrili erano ulcerati, 14 no. È molto difficile, oggi, accettare la conclusione dell'A., che anche per i carcinomi ulcerati, poichè non presentavano focolai visibili di suppurazione, la febbre fosse essenzialmente dovuta allo sviluppo del blastoma.

Ad ogni modo è certo, che, se pure in numero minore, vi sono carcinomi che fin dall'inizio del loro sviluppo presentano febbre, oppure per un dato periodo, senza che la febbre possa essere spiegata altrimenti che colla presenza del tumore. Studiando questo argomento emerge subito un fatto, che la frequenza del carcinoma febbrile è molto diversa secondo l'organo in cui si sviluppa il tumore.

Fegato. — Il fegato è l'organo in cui più facilmente il cancro ha decorso febbrile fin dall'inizio, simulando altre malattie febbrili più comuni del fegato, tanto più che la febbre del carcinoma, come vedremo, non ha alcun tipo caratteristico. Non parlo del carcinoma delle vie biliari esterne, che s'impianta su tessuti cronicamente infiammati per la

calcolosi biliare; parlo dei carcinomi del parenchima epatico, nei quali la febbre può essere intermittente, ad accessi irregolari, precisamente come nella colica epatica, esponendo il medico a delle gravi difficoltà diagnostiche. Ma con molto maggior frequenza la febbre del carcinoma epatico è una febbre continua, remittente al mattino, con cuspidi più o meno alte, in modo irregolare, simula perfettamente la febbre di un ascesso, non manca l'iperleucocitosi neutrofila, e non esito a dire che ne fui qualche volta ingannato, come in un caso che vidi con un valentissimo collega di Torino.

Una donna verso i 60 anni, da due mesi circa ha febbre vespertina sui 38° - 38°,5, debolezza generale, facili sudori, sangue anemico con leucocitosi: compaiono crepitii pleurici alle basi, ed intanto il fegato s'ingrossa, senza dolori; il lobo sinistro si tumefa in modo che la sua superficie convessa sporge sotto la parete addominale e presenta spiccata fluttuazione; si discute sull'opportunità di una puntura esplorativa, ma il Prof. Carle decide l'intervento operativo: aperto l'addome, protrude il lobo sinistro invaso da una massa neoplastica molliccia, carcinomatosa, trattenuta dalla capsula. Non ci può essere dubbio sulla origine veramente tumorale della febbre in tale caso, febbre che accompagna i carcinomi del parenchima epatico, a rapido sviluppo.

Fa eccezione il caso, illustrato dal Murri in due lezioni magistrali del 1898, in cui la febbre che durava da 20 mesi indusse alla diagnosi di ascesso cronico del fegato, mentre l'autopsia dimostrò un carcinoma diffuso a tutto il lobo sinistro con noduli sparsi nel lobo destro. Il caso fu pure oggetto di osservazione da parte dei Prof. Gnudi (*Riv. Crit. di Clin. Med.*, 1902) e Silvagni (*Rarità ed anomalie di sintomi e di decorso nei carcinomi dell'apparato digerente*, 1903), assistenti del Prof. Murri.

Un caso descritto nel 1924 dal Prof. Vittorio Ascoli (*Policlinico*, 14, 1924) decorse in due mesi con temperature spesso a 39° ed oltre, fortemente remittenti al mattino; la febbre fu continua, irregolare, cessò qualche giorno prima della morte: vi era una

leucocitosi, in prevalenza di polinucleati, da 18 a 23.000.

Anche le metastasi carcinomatose del fegato possono essere febbrili: Rindfleisch nel 1923 (*Med. Klin.*, 1923, 25) raccoglieva sei casi di cancro secondario del fegato, con febbre a 39° per 7 mesi, in cui l'autopsia escludeva qualsiasi altra causa di febbre.

Tiroide. — Un altro organo di cui i tumori maligni sono con una certa frequenza febbrili, per se stessi, è la tiroide: la febbre indica allora una particolare malignità e la rapida diffusione del tumore. Un caso veramente classico l'ho descritto due anni fa (*Conferenza tenuta alla Soc. di Colt. Med. di Novara*, « Minerva Medica », 1927, 4). Il tumore (cancro ad epitelio cilindrico) era partito da un lobo aberrante della tiroide, in modo così subdolo, che per due mesi, a causa della febbre giornaliera da 37°,5 a 38° - 38°,5, si vagò nelle diagnosi di paratifo, febbre maltese, tubercolosi polmonare, mentre si svolgeva una metastasi nell'ala della scapola sinistra, ritenuta pure come tubercolosi ossea. La resezione della scapola e il successivo esame istologico misero in luce la vera diagnosi. L'ammalato morì dopo altri due mesi, con febbre continua, sempre più alta in rapporto alle metastasi diffuse alle pleure, fegato, ecc.

Un altro caso consimile ho visto dopo, in cui gravi nevralgie sub-febbrili del plesso lombo-sacrale destro attiravano tutta l'attenzione, distogliendola dalla tiroide ingrossata, ma indolente. Quando la radiografia dimostrò la carcinosi delle vertebre ultime dorsali e prime lombari, era tardi; l'ammalato visse circa tre mesi con metastasi pleuriche, mediastiniche, epatiche, sempre più diffuse e con temperature sempre più elevate.

Talvolta i tumori a rapido sviluppo della tiroide assumono un aspetto infiammatorio, e la febbre che li accompagna induce alla diagnosi di tiroidite suppurata; così lo stesso Billroth intervenne per una tiroidite e trovò un sarcoma.

Che la febbre si possa osservare nei tumori maligni della tiroide al di fuori di ogni complicazione

infettiva è oggidì una cognizione acquisita e classica (Bérard et Dunet: *Le cancer Thyroidien,* 1924), ma non sono dell'opinione di chi la ritiene una febbre da ipertiroidismo; ritengo piuttosto, come dimostrano i miei casi, che sia un vero sintomo di generalizzazione del tumore tiroideo; del resto mancano assolutamente i caratteri cardio-vasali dell'ipertiroidismo.

Mammella. — Contrariamente ai carcinomi del fegato e della tiroide, il carcinoma mammario si sviluppa sempre in modo apirettico, come, per lo più, sono apirettiche le sue diffusioni alle ghiandole ascellari. Ma non così avviene per le metastasi profonde: posso affermare che non raramente le metastasi ossee, pleuriche, addominali hanno un andamento febbrile, anzi in certi casi la febbre precede la constatazione delle metastasi; si può parlare di febbri premetastatiche nello stesso senso, con cui si parla di febbri precancerose, Si tratta per lo più di metastasi vertebrali, interpretate come reumatismi o nevralgie reumatiche per la leggera febbre che li accompagna, o di metastasi pleuriche febbrili con o senza versamento sieroso, interpretate come pleuriti tubercolari, ecc. La febbre è giornaliera, remittente, moderata, con cuspidi a 37°,8-38°, ma non scompare più, anzi s'accentua col successivo estendersi delle metastasi viscerali. Quando metastasi multiple colpiscono le ossa lunghe, specie le epifisi articolari, la febbre può essere molto elevata, ed il quadro simulare perfettamente per qualche tempo il reumatismo poliarticolare acuto, come in uno dei casi descritti da me, due anni fa (Pescarolo: l.c.). In tali malati di tumori e metastasi ossee può essere prezioso il consiglio datoci dal Prof. Micheli l'anno scorso, di cercare nel sangue gli elementi sanguigni immaturi e specialmente gli eritroblasti. Ritengo tali febbri legate indubbiamente alle metastasi, più frequenti di quanto si creda, per quanto se ne trovino pochi cenni nella letteratura medica. Rindfleisch nel lavoro su citato descrive pure un caso di carcinosi ossea metastatica da cancro del seno, operato anni prima, accompagnato da febbri di lunga durata.

Possono insorgere in malate operate e non operate, irradiate e non irradiate.

Testicolo. — Lo stesso può capitare per i tumori maligni del testicolo; il tumore iniziale è apirettico, ma le metastasi, che anche a lunga distanza si sviluppano nelle numerose ghiandole linfatiche situate innanzi all'aorta addominale, possono essere febbrili, e tale carattere non è raro che devii dalla diagnosi reale verso quella di lombaggine reumatica, di neuralgie reumatiche ecc. ecc. Le metastasi si susseguono a tappe lungo la colonna delle ghiandole linfatiche paravertebrali, alle volte con notevole distacco tra una tappa e l'altra; le temperature si elevano sempre più ad ogni diffusione, come se col progresso della diffusione carcinomatosa, la virulenza delle cellule tumorali si accentuasse sempre più. Ho visto, in questo campo, qualche caso veramente curioso ed ingannatore: un vecchio, in cura da oltre un anno per lombaggine cronica, per artrite vertebrale sub-febbrile, aveva tumefazioni ghiandolari ai lombi, partite da un carcinoma scirroso atrofizzante di un testicolo, che aveva mai dato alcun segno di sè.

Nelle metastasi da tumori specialmente sarcomatosi del testicolo, la roentgenterapia può avere risultati brillanti per quanto temporanei, e se sono metastasi febbrili, la febbre scompare colla scomparsa della tumefazione neoplastica.

Genitali femminili. — I tumori dei genitali femminili, utero, ovaie, sono soventi febbrili, per lo più a causa di processi infiammatori o settici delle cavità uterina e tubariche, che li possono complicare fin dall'inizio; ma quanto all'ovaio non è raro che la neoplasia si accompagni a febbre, proprio dall'inizio, senza che sia possibile imputare la febbre ad altri processi.

Ne ho seguito a lungo qualche caso, appunto perchè la fenomenologia generale febbrile precedeva per lungo tempo la comparsa tangibile del tumore ovarico. Ed un caso tipico di questo genere mi occorse qualche anno fa: una donna cinquantenne presenta da mesi un deperimento progressivo, subfeb-

brile, con accentuata disfagia. Tutti gli esami a carico dell'esofago ed apparato digerente sono negativi, come pure sono negativi gli esami degli altri organi ed in modo particolare dell'apparato genitale; nulla dalle ripetute indagini sul sangue ed orine. Le temperature serali superano i 38°. Si sospetta un morbo di Addison, quando compare una tumefazione palpabile sopra l'arcata inguinale sinistra; il Prof. Carle, che già aveva visto l'ammalata, fa diagnosi di tumore maligno dell'ovaio; procede all'operazione, a cui assisteva il Professore Uffreduzzi. Si trova un tumore ovarico grosso come un mandarino, ben delineato, che è estirpato, e data la magrezza dell'ammalata è possibile una perfetta ispezione di tutto il peritoneo pelvico, di tutto l'addome, per modo da eseguire un'operazione ideale. Difatti l'ammalata supera rapidamente i postumi operatori, si fa apirettica, migliora lo stato generale, la guarigione pare definitiva. Ma dopo qualche settimana ricompare la temperatura febbrile, che cresce di giorno in giorno, l'addome si tumefa per meteorismo, l'evacuazione intestinale si fa difficile; in breve il Prof. Carle riapre l'addome ed il peritoneo parietale e viscerale si presenta letteralmente coperto da una miriade di puntini miliariformi; era una carcinosi miliare del peritoneo.

La febbre è poi descritta dal Pestalozza come un sintomo costante, caratteristico nel decorso, del placentoma corioepiteliale (o sarcoma infettante).

Reni - Capsule surrenali. — E vengo ai tumori maligni dei reni, di cui alcuni furono da me lungamente seguìti, il che pare strano, perchè io vivendo professionalmente a fianco di chirurghi e specialisti valentissimi, ho sempre il più precocemente possibile ricercato l'opera loro. Questo avvenne perchè anche nel campo dei reni, in qualche caso, il quadro generale febbrile sovrastava di gran lunga, e non solo nei primi periodi della malattia, ai fatti locali. Ho ricordato, nella mia conferenza di Novara del 1927, il caso di una signora che da un anno aveva una febbre giornaliera, imputata ad endocardite lenta, perchè si sentiva un soffio mitralico residuo

di un reumatismo poliarticolare acuto, sofferto molti anni prima. Esauriti tutti gli esami con esito negativo, fissai la mia attenzione sul rene destro ectopico ed alquanto ingrossato; ma gli esami della funzione renale, compreso il cateterismo dei due ureteri, praticato ripetutamente, ebbero pure esito assolutamente negativo. Si è dovuto all'audace iniziativa del Prof. Carle, se davanti alla persistenza della febbre ed al progressivo deperimento dell'ammalata fu deciso di esplorare la loggia renale destra. Il polo superiore del rene era costituito da un tumore, perfettamente saccato, che esami ulteriori dimostrarono essere, un ipernefroma maligno di Grawift con isole di necrosi settica. Due giorni dopo l'operazione l'ammalata era sfebbrata, e la febbre mai più ricomparve.

Un anno dopo ho visto un uomo di 46 anni, con un grosso tumore insorto rapidissimamente sotto l'arco costale sinistro, con temperature giornaliere di 39° - 40°. L'acutezza del quadro morboso, i rapporti che la massa tumorale aveva col colon, la marcata polinucleosi fecero prospettare al medico curante la diagnosi di colite acuta sinistra, all'angolo del colon, con pericolite probabilmente suppurata. Ma si trattava di un grosso tumore maligno del rene, a sviluppo rapidissimo di cui i primi sintomi erano state due piccole pseudo coliche renali, con emissione di un po' di sangue, sofferte molto tempo prima e che erano state dimenticate. Anche questo ammalato venne operato dal Prof. Carle: poco dopo l'operazione la febbre scomparve in modo definitivo. Tra parentesi dirò che entrambi questi malati, in cui l'evoluzione febbrile dello sviluppo tumorale era sintomo di particolare malignità, sono tuttora viventi ed in ottima salute, una dopo 15 anni, l'altro dopo 14 anni dall'operazione. Non posso finire questo paragrafo senz'accennare ad un lavoro di Israel, il famoso chirurgo urologo di Berlino, sulla febbre dei tumori renali e perirenali (« *Deutsche Med. Wochenschrift* », N. 2, 1911), dove appunto con ricca casuistica si dimostra come in tali carcinomi si può avere febbre, tanto più elevata, quanto più

rapido è l'accrescimento del neoplasma, febbre che non è imputabile nè ad alterazioni anatomiche, nè ad infezioni batteriche.

Polmone e pleura. — Parlerò brevemente della febbre nei carcinomi del polmone e della pleura. Il cancro del polmone è frequentemente accompagnato da uno stato febbrile, che associato alla tosse e allo sputo sanguigno dà alla malattia l'impronta di una tubercolosi polmonare. In un caso che seguii a lungo col Dr. P. M. Rossi, e che presentava evidenti postumi di pleurite essudativa sofferta molti anni prima, non fu possibile una diagnosi differenziale dalla tubercolosi polmonare emottoica se non tardivamente con esami radiologici ripetuti; la confusione era mantenuta pure dalla febbre giornaliera a tipo etico. A fianco di questo caso di cancro polmonare a decorso pseudotubercolare, non sono rare le forme febbrili, ad esordio nettamente pleurico.

Un caso simile fu oggetto di lezione del Prof. Micheli (« Lezioni di Clinica Medica », Vol. I, 1923-1924); l'inizio era stato perfettamente quello di una pleurite acuta da perfrigerazione; la febbre fu quasi permanente, a tipo fortemente remittente od intermittente; il decorso dimostrò che si trattava di un tumore pleuropolmonare primitivo.

Quanto ai tumori cancerigni della pleura, è nota a tutti la comunicazione di Lucatello al 14° Congresso di Med. Int. (1908) su tre casi di tumori maligni della pleura accompagnati da febbre continua, elevata, irregolare, remittente, in cui si poteva escludere tanto all'esame clinico che anatomico qualsiasi altra origine della febbre. Ho visto qualche caso consimile, ma in cui per mesi la vera malattia fu mascherata dai sintomi di una pleurite febbrile reumatica o tubercolare, tanto più che il versamento, presente ad un certo momento nella pleura, era sierofibrinoso, di aspetto citrino limpido; solo tardivamente assumeva i caratteri tipici del versamento da neoplasma; e questo fatto è particolarmente frequente nelle pleuriti metastatiche da carcinoma mammario.

Pelle. — Prima di passare alla febbre dei carci-

nomi del tubo digerente, spenderò ancora qualche parola per i tumori della pelle, febbrili, perchè posseggo la storia di un caso, seguìto col Dottor Adolfo Fubini, che ritengo molto chiaro e che in parte già esposi. Una donna robusta, sanissima, trentottenne, è operata nel 1919 di una verruca piana congenita alla regione plantare esterna del piede destro, la quale si era infiammata ed ulcerata. Sei anni dopo, nell'ottobre '25, compare una tumefazione alla faccia posteriore della coscia destra, con febbre giornaliera (37°,5 - 38°,4); il rapporto tra tumore e febbre non è persuasivo: si studia l'ammalata in tutti i modi; finalmente dopo tre mesi si esporta il tumore, e la febbre che non era mai mancata un giorno, cessa in modo assoluto. La diagnosi istologica fu allora di carcinoma probabilmente metastatico a nodi intramuscolari, con isole di degenerazione necrotica. Questo avveniva nel gennaio 1926. Tutto procede bene fino a marzo, in cui ricompare la febbre, ed ecco sorgere alla regione crurale destra una tumefazione ghiandolare che, per quanto d'aspetto infiammatorio, l'esame istologico dimostra di natura neoplastica, ed anche allora dopo l'operazione scompare ogni rialzo termico, fino all'ottobre, cioè sette mesi dopo, quando la cicatrice operatoria alla coscia comincia a gonfiarsi ed in breve si forma una massa tumorale, che infiltra i tessuti profondi; le temperature giornaliere da 37°,5 - 38° al massimo, toccano il 39 alla sera. L'operazione di exeresi fatta largamente dal Prof. Massobrio anche questa volta è seguita dall'apiressia, che non dura più di qualche settimana, perchè si sferra una disseminazione metastatica alla cintura pelvica, poi al fegato, ghiandole addominali, con febbre giornaliera da 38° - 40° e l'ammalata muore nel febbraio 1927. L'esame della nuova massa neoplastica fatto dal Prof. Morpurgo conchiude: metastasi non pigmentata di neo maligno. Le ricerche batteriologiche sulla massa tumorale furono negative, come erano state nel sangue e nelle orine.

In questo caso per tre volte la febbre comparve col tumore e scomparve coll'exeresi tumorale, finchè

nel periodo terminale delle metastasi diffuse ricomparve più alta di prima, e durò fino alla morte, ribelle ad ogni cura radiologica.

Ammetto che tali casi sono rarissimi. Durante il mio ambulatorio al Centro ho visto tre malati, con vasti tumori cutanei partiti dalla così detta lentiggine maligna. In essi la febbre era in rapporto alle estese ulcerazioni della superficie tumorale. Contrariamente a tali tumori da nei maligni, l'epitelioma cutaneo, così frequente nella gente di campagna, è assolutamente afebbrile, a meno di complicazioni.

Bocca e esofago. — Apirettico è pure l'epitelioma della bocca, finchè non è ulcerato ed apre così la strada ad infezioni secondarie. Lo stesso si dica del carcinoma dell'esofago.

Ventricolo. — E veniamo al carcinoma del ventricolo, che con grandissima frequenza si accompagna a febbre, e che fu più di ogni altro oggetto di studi e pubblicazioni. Dal primo lavoro di Hampeln del 1884 (*Zeitschritt für Klin. Med.*, VIII B., 1884) a quello s.c. di Frenweiler del 1899, nel quale su 475 casi di cancro raccolti in 14 anni nella Clinica di Zurigo, ben 265 erano del ventricolo, di cui il 40% a decorso febbrile, a quello recentissimo di Gamna (« *Rassegna Clin. Scientifica dell'Ist. Bioch. ital.* », N. 3, (1929) vediamo, sia nei trattati di medicina interna, sia in lezioni cliniche, sia in monografie speciali, trattato più o meno ampiamente questo punto, e qualunque medico, specialmente se di carriera ospedaliera, ricorda d'aver visto carcinomi gastrici a decorso febbrile. Ma le condizioni di eziopatogenesi della febbre in questo campo sono molto diverse da quanto abbiamo visto finora, perchè in grandissima parte tali carcinomi febbrili dello stomaco sono ulcerati; erano ulcerati i casi di Hampeln; su 64 protocolli di autopsia descritti da Frendweiler, in gran parte di carcinomi gastrici febbrili, 50 erano ulcerati, 14 no. Ora non si può essere d'accordo, come già dissi, con questi Autori ed altri che li hanno seguiti, che in casi di carcinomi ulcerati ma senza focolai visibili di suppurazione la

febbre sia dovuta unicamente al processo carcinomatoso. Tutti i casi ulcerati con febbre vanno considerati, per ora, come casi infetti secondariamente; la febbre è in rapporto ad infezioni settiche sovrapposte all'ulcera, e se molti casi riscontrati al tavolo anatomico vastamente ulcerati ebbero un decorso apirettico, ciò è dovuto alle condizioni variabili di flora batterica, di condizioni anatomiche del neoplasma, e dei tessuti limitrofi, alle condizioni variabili di succo gastrico, di resistenza generale degli infermi e più di tutto alla possibilità maggiore o minore per il tumore, di riversare nel tubo digerente i detriti del suo sfacelo. Si è messo in rapporto la febbre coll'emorragia gastrica, ripetendo le discussioni che si fecero a proposito della febbre nell'ulcera rotonda peptica. La febbre è frequente nell'ulcera rotonda gastrica, come nell'ulcera duodenale; può comparire per cause futili comuni, come errori dietetici, strapazzi fisici, stitichezza, ed allora cede rapidamente; ma può anche essere di lunga durata, in rapporto a complicazioni infiammatorie, gastrite, perigastrite, oppure a malattie concomitanti, specie la tubercolosi polmonare. Jacobs (*Mediz. Klinik*, 18 - 19, 1923), su 80 casi di ulcera gastrica a decorso febbrile, constatò che 14 erano con tubercolosi polmonare latente, 3 con tubercolosi larvata. Ma la complicazione che più frequentemente si accompagna a febbre è l'emorragia; tanto più è abbondante e tanto più alta è la temperatura; si ritiene che ciò avvenga per la formazione di sostanze tossiche od infettive o per un fermento prodotto dalla distruzione dei globuli rossi. Se così fosse, sarebbe facilmente spiegata anche la febbre del carcinoma gastrico per le emorragie che più o meno abbondanti lo accompagnano.

Ma in realtà nell'ulcera peptica la febbre si accentua per l'emorragia, ma è legata essenzialmente all'infezione dell'ulcera; difatti non è raro constatare rialzi termici di lunga durata, accompagnati si e no da piccole emorragie occulte, rialzi che meritano una grandissima attenzione. Per non aver tenuto conto di questa febbriciattola ho visto amma-

lati dall'aspetto robustissimo morire dopo una semplice gastroenterostomia per streptococcemia acutissima, mobilizzata certamente dai piccoli trombi settici del fondo dell'ulcera, lasciata in sito.

Chiusa questa parentesi della febbre nell'ulcera peptica, ripeto che se clinicamente il carcinoma gastrico febbrile è molto frequente, non si può però parlare di febbre carcinomatosa autoctona, se non si sviluppa nei primi stadii della malattia e quando manca ogni sintomo clinico di ulcerazione. In tutti gli altri casi la febbre è in rapporto a complicazioni infiammatorie od infettive, di cui l'ulcerazione è porta d'entrata quando non è in rapporto a nuove malattie sopraggiunte, tra cui non rara l'endocardite acuta (Gamna). Ciò spiega la grande variabilità di queste febbri nel carcinoma gastrico: dalla febbre intermittente periodica, a tipo nettamente malarico, agli attacchi febbrili intermittenti irregolari per tempo e per durata, alla piccola febbre, quotidiana vespertina di lunga durata, alle febbri continue con esacerbazioni periodiche od irregolari.

Parrà strano che tale questione non abbia potuto essere risolta dagli esami microscopici e batteriologici del sangue: ricerche a questo proposito non furono fatte, se non negli ultimi anni, tanto nel carcinoma gastrico che in altre localizzazioni di tumore maligno, a decorso febbrile.

Rispetto alla morfologia del sangue, per quanto riguarda i globuli bianchi si va da una moderatissima leucocitosi neutrofila (8.000 glob. b.) nei casi di Gamna, a cifre elevatissime, come di 23.000 glob. b., in prevalenza di polinucleati, nel caso descritto da Ascoli di cancro del fegato, come di 30.850 col 40% di polinucleati nel secondo dei casi descritti da Alfredo Baduel e Paganelli (*Rivista critica di Clinica Medica*, N. 32, 1926); vale a dire reazioni sanguigne come per le infezioni acute; però tanto Gamna che Baduel e Paganelli notarono nei loro casi la persistenza delle cellule eosinofile che per lo più scompaiono nel corso delle malattie acute.

Più raramente si parla delle reazioni sierodiagnostiche e di emoculture. Furono sempre negative

nei casi di Gamna, Baduel e Paganelli e nei miei. Ma queste indagini sono ancora troppo poco numerose perchè si possa trovare nel loro esito negativo una prova a favore della origine puramente cancerigna della febbre. Questo sarà certamente campo degno di studio nel prossimo avvenire, ed i risultati comunicati l'anno scorso nelle nostre riunioni dagli allievi del Prof. Micheli sull'esistenza di proteine specifiche del carcinoma gastrico può darsi siano il primo sprazzo di luce nel fitto buio di questi problemi.

Ma, ritornando alla parte pratica, si vedono certamente in questo campo casi strani e quanto mai difficili per una diagnosi: col Dott. Fara di Novara ho curato un uomo di 70 anni, che ogni due giorni era colpito da un brivido febbrile con temperatura a 40°, che in 24 ore si risolveva completamente, con abbondante sudore, lasciando un'apiressia assoluta fino al nuovo attacco. L'esame sangue, negativo per la malaria; le cure chiniche, inefficaci. Solo qualche tempo dopo si palpò un tumore pilorico che per il successivo decorso e per l'età dell'ammalato era indubbiamente un carcinoma.

E di questi tipi di febbre in apparenza malarica ne furono notati nel cancro dello stomaco da Hampeln, Frendweiler, ecc.

Ma la febbre, che più chiaramente pare imputabile al blastoma gastrico ha un tipo continuo, con remissioni mattutine, d'intensità moderata, di lunga durata, con tendenza alle ondulazioni (Gamna); insorge coi primi disturbi dell'apparato digerente e talvolta anche prima di questi e non si accompagna che tardivamente ai sintomi di ulcerazione. Non ha nulla di caratteristico, ricorda perfettamente la febbre di una sepsi cronica; ed associata a qualche altro sintomo può guidare alla diagnosi.

Una signora anziana era febbricitante da molti mesi, con anemia di tipo Biermer; solo tardivamente l'esame radiologico mise in luce un carcinoma gastrico, quando la ricerca del sangue nelle feci era ancora negativa. Ma clinicamente la neoplasia gastrica era già stata sospettata per la concomitanza della febbre coll'anemia grave.

Un professionista sessantenne, ancora in ottime condizioni generali e dotato di ottimo appetito, da qualche tempo, ogni giorno verso le 16, ha una febbriciattola di 37°,8 - 38°, preceduta da qualche orripilazione; dura un paio d'ore, poi la temperatura si fa normale. A questa febbre si accompagna un senso di tensione molesta, non dolorosa, all'epigastrio che si risolve con qualche eruttazione di gaz insipido. L'esame radiologico dopo qualche mese conchiude col sospetto di una limitata infiltrazione neoplastica pilorica, sospetto che è poi confermato dalla ulteriore evoluzione della malattia. Ma la diagnosi clinica era già stata concretata in questo senso, perchè sapevo che due fratelli dell'ammalato erano morti di cancro.

Riassumendo, nel carcinoma gastrico si può avere febbre di diverso tipo e di diversa intensità, al di fuori di ogni visibile complicazione locale o di altri organi. La febbre s'incontra frequentemente in carcinomi ulcerati, ma può mancare in carcinomi anche estesamente ulcerati; può accompagnare piccole emorragie gastriche e mancare in grandi perdite sanguigne. Si conoscono inoltre casi numerosi di carcinomi gastrici febbrili, in cui clinicamente ed anatomicamente non vi era alcun segno di ulcerazione.

Ritengo che per ora solo in questi ultimi casi si possa parlare di febbre carcinomatosa nel senso stretto della parola. Clinicamente la febbre, da sola, in tali casi non ha alcun carattere di specificità nè alcun valore diagnostico; ma può acquistare un grande valore per la diagnosi, quando è associata a qualche altro sintomo sospetto ricavato dall'esame clinico del malato o dalla sua storia anamnestica, sul che giustamente insiste il Testi (l.c.).

Intestino crasso. — I carcinomi del cieco, del colon, del sigma presentano episodi febbrili altrettanto frequentemente che quelli dello stomaco, ma la febbre può precedere di molto maggior tempo le altre manifestazioni del tumore, in rapporto al decorso più lento in genere del carcinoma del crasso, relativamente a quello dello stomaco. Anche in questo capitolo è straordinariamente difficile per ora

differenziare gli attacchi dovuti a complicazioni settiche od infiammatorie dalla febbre intrinsèca del tumore. Le complicazioni infiammatorie nei tumori del cieco, colon, sigma, sono frequentissime e talvolta precedono la comparsa tangibile del tumore oppure la nascondono del tutto. Dai casi di Kraussold (*Sammlung Klinicher Voträge von Volkmann*, neue Folge N. 191), in cui sotto tutti i sintomi di un'acuta peritiflite era mascherato un tumore del ceco, a quelli di cui ho scritto io nel 1927 (*Minerva Medica*, 1927, N. 28), in cui la diagnosi di stenosi neoplastica del colon discendente fu per lungo tempo confusa con appendicite recidivante, perchè la stasi fecale a monte del tumore determinava crisi di tiflite acuta, vi è una casuistica ricca di episodi febbrili certamente d'origine infiammatoria o da assorbimento settico dal contenuto intestinale.

Però anche per il colon come per il ventricolo in certi casi la febbre è così precoce e, come dimostra poi l'ulteriore evoluzione, così intimamente legata al primo insorgere del tumore, da dover ritenere che con ogni probabilità è una febbre tumorale.

Recentemente Tscherning (*Münch. Med. Woch*, 26, 1928) richiamò l'attenzione su tale argomento con qualche storia clinica di carcinomi del colon, a sede diversa nell'ascendente, trasverso, discendente, in cui la febbre ad accessi, irregolari per decorso e durata, precedette di mesi, ed anche di un anno e mezzo, le altre manifestazioni del carcinoma; i sintomi addominali, l'esame radiologico non ebbero per molto tempo alcunchè di caratteristico, come, pur troppo, capita sovente; e si noti che due degli ammalati erano medici. L'esame ematologico dava in un caso 8.000 glob. b., in un altro, prima 12.000, due mesi dopo 24.000 glob. b. e 2 - 3% di eosinofili; alla persistenza ed aumento degli eosinofili l'A. dà una certa importanza, come Gamna pel carcinoma gastrico.

Intestino tenue. — In un caso di tumore maligno del tenue, venuto a morte dopo un lungo periodo sub-febbrile, qualche volta aggravato da accessi di febbre elevata, Fornaca (*Minerva Medica*, anno 1925,

N. 35 bis) potè all'autopsia escludere qualunque fatto infiammatorio od ascessuale concomitante.

Retto. — Nei tumori del retto ho mai visto insorgere la febbre se non per complicazioni secondarie.

Carcinosi miliare. — E per ultimo toccherò brevemente della carcinosi miliare, episodio terminale non raro del cancro del seno, del cancro del ventricolo e del cancro dei genitali femminili, specie dell'ovaio.

Ho una particolare casuistica per quanto riguarda la carcinosi miliare da carcinoma mammario, operato, tanto irradiato che non irradiato. Sono per lo più giovani donne, non oltre i 40 anni, che operate classicamente, dopo un tempo relativamente breve, tra qualche mese ed un anno, presentano febbre giornaliera remittente al mattino, con massimi che da 37°,8 - 38°, vanno gradatamente elevandosi a 39° e oltre, senza localizzazioni apprezzabili per qualche tempo, poi con sintomi di pleurite secca diaframmatica e parietale, e con caratteristiche nevralgie, toraciche e cervico-bracchiali. Astraendo dall'operazione, il quadro per lungo tempo è quello di una forma infettiva reumatica, o di una tubercolosi larvata. Poco a poco la forma si aggrava per ulteriore diffusione alle pleure, polmoni, fegato, ecc.; s'infiltrano le ghiandole cervicali; le temperature si elevano a 39° - 40°; il polso piccolo e frequentissimo ricorda il polso tubercolare e la morte avviene in quattro o cinque mesi, senza alcuna complicazione che possa far ritenere la febbre dovuta alla sovrapposizione di altra malattia. In un caso ho potuto assistere alla proliferazione miliare cancerosa lungo la cicatrice operatoria.

La carcinosi miliare fu pure notata nel carcinoma gastrico, ed esempi di carcinosi diffusa secondaria furono recentemente descritti nella linite plastica di Brinton, fatto apparentemente strano perchè la linite plastica ha bensì origine dall'epitelio gastrico, ma si sviluppa con intensa proliferazione di connettivo a tipo fibroso. Un caso è del Cesa Bianchi (*Linite plastica ad evoluzione rapida e carcinosi diffusa,*

Milano 1925); la diffusione avvenne per via linfatica con lieve, saltuario movimento termico serotino. Un altro, di Le Noir et Courchoux (*Presse Médicale,* 1908, N. 94), presentava febbre oscillante tra 38°,5 - 39°, e la diffusione avvenne attraverso le ramificazioni della vena porta in modo così intenso, che il caso è descritto col nome di setticemia cancerosa secondaria. L'autopsia non dimostrò alcun'altra causa della febbre.

Come dissi altra volta, quando si seguono casi simili, specialmente forme di carcinosi miliare secondaria ai carcinomi del seno e delle ovaie, si ha la impressione che si tratti di vera malattia infettiva; impressione così viva, che più non si cancella.

Ed ora veniamo alle conclusioni: come possiamo rispondere alle domande sopraesposte?

Esiste veramente una febbre carcinomatosa? Sì, vi è per ogni organo colpito da carcinoma o da metastasi carcinomatose, la possibilità di una febbre legata all'attechimento ed allo sviluppo del neoplasma. Ho detto in principio che nello studio di tale argomento emerge subito la diversa frequenza dei carcinomi febbrili, secondo i diversi organi. La febbre si vede con una certa frequenza nei cancri degli organi interni, che non hanno comunicazione diretta coll'esterno; mentre quando la neoformazione prende sviluppo dagli epiteli di rivestimento della pelle e mucose o da epiteli ghiandolari subito sottostanti, la febbre tumorale è meno frequente, probabilmente perchè il tumore riversa all'esterno i prodotti del suo metabolismo e delle sue interne alterazioni.

E questo ci porta alla seconda domanda: se esiste una febbre carcinomatosa, quale ne è la causa? In molti dei tumori febbrili, che ho potuto esaminare, e così in molti esaminati da altri, si constatarono isole più o meno estese di necrosi, per cui possiamo dire, dato l'esito negativo di ogni esame batteriologico, che in tali casi la febbre era in relazione con alterazioni regressive delle cellule e dello stroma neoplastico. Ma quando la febbre insorge col primo attecchimento del tumore, o colle prime me-

tastasi, o colla diffusione miliare del carcinoma, l'origine deve essere ben diversa!

Debbo, a questo punto, ritornare sul fenomeno già sopra citato descritto dal Bertolotti nel 1923: in certi casi di sarcoma, con temperature elevate, delle ossa, del rinofaringe, la roentgenterapia come la radioterapia portano rapidamente, fin dall'inizio, la temperatura alla norma. Questo comportamento è chiamato dal Bertolotti reazione termica paradossa, perchè di regola l'irradiazione di masse tumorali provoca rialzi di temperatura dovuti all'assorbimento dei materiali derivati dallo sfacelo cellulare. Ma di più quando sotto le radiazioni scompare la febbre, in breve scompare anche il tumore; invece nei tumori in cui la febbre resiste ai raggi, non si vede alcuna modificazione di volume della massa neoplastica.

Evidentemente la caduta della temperatura alla norma è legata alla distruzione radiologica del fattore oncogeno; non si può trattare solo di modificazioni morfologiche delle cellule o di modificazioni biochimiche del loro protoplasma; le une e le altre furono oramai oggetto di studi numerosissimi senza che mai si sia trovato un rapporto colla termogenesi. Clinicamente ed anche sperimentalmente fu alle volte constatato un rapporto, ma nel senso che la temperatura aumenta per assorbimento di masse neoplastiche necrotizzate dai raggi. Nell'oscurità attuale del problema eziologico dei tumori maligni (1), è molto arrischiato fare ipotesi su questo punto, come su altri punti della febbre neoplastica; ma la deduzione che appare più logica, è questa: alla cellula

---

(1) Quando si percorrono le pagine della monografia di Carl Lewin: *Die Atrologie der Bösartigen Geschwülsten* (1928), redatta, oltre che sulle proprie, su di un migliaio di pubblicazioni sul cancro, da Virchow, Cohnheim ai giorni nostri, si resta dolorosamente sorpresi che malgrado l'infinità di lavori, che hanno studiato a fondo i fattori esogeni ed endogeni del cancro in gran parte sperimentale, nessuna luce sia venuta a rischiarare anche solo da lontano l'eziologia del carcinoma umano.

neoplastica di tali sarcomi è legato (Milone: *Ricerche sperimentali intorno ad alcune questioni riguardanti la eziologia e la patogenesi dei tumori: Nei riguardi dei tumori dei mammiferi, l'agente oncogeno non è scindibile dalla cellula blastomatosa*) un virus od un germe di grande attività oncogenetica e squisitamente radiolabile; alla sua attività oncogenetica va unita la proprietà piretogena, il che succede pure per le neoformazioni (siano pure tali neoformazioni semplici granulomi) dovute a germi noti ed alle loro tossine (tubercoli, gomme). Questo è un altro punto di contatto dei tumori maligni colle malattie infettive, messo in evidenza, per i sarcomi, dalla clinica radiologica mentre, come abbiamo visto, altri argomenti per tale avvicinamento emergono dallo studio clinico del cancro febbrile, per es. dalla carcinosi miliare.

I carcinomi più facilmente febbrili, ho detto, sono quelli del fegato; così avviene per la sifilide gommosa febbrile, che più facilmente ha sede epatica; questo farebbe supporre che talvolta la febbre si colleghi all'alterato funzionamento dell'organo colpito, specialmente quando si tratti di organi ghiandolari (Roncali, *Trattato dei neoplasmi maligni,* M. Giordano, *l.c.*), o che possano già normalmente avere rapporto colla termogenesi (fegato, tiroide).

Alla terza domanda se la febbre carcinomatosa abbia speciali caratteristiche, dobbiamo rispondere di no. I diversi tipi di febbre cancerosa, che abbiamo visto, corrispondono tutti perfettamente ai tipi febbrili conosciuti per le febbri infettive e settiche; non c'è carattere differenziale di sorta, ed il quadro ematologico della febbre è quello delle infezioni acute e subacute; è vero che qualche volta nel carcinoma gastrico febbrile (Gamna) non vi è che una leggera leucocitosi; ma spesso si va oltre a 10.000 glob. bianchi in gran parte polinucleati, tanto pel carcinoma gastrico che per il carcinoma nodulare del fegato, pel cancro del colon, della pelle, ecc. Carattere differenziale dalle infezioni acute conosciute sarebbe solo la persistenza degli eosinofili (Gamna-Tscheringg).

Siamo ad ogni modo davanti ad altri fatti che parlano pure per un'origine infettiva del cancro. Si dirà che il numero dei carcinomi febbrili per se stessi non è che una frazione minima nel numero infinito dei carcinomi; ma forse, portandovi maggior attenzione, si vedrà che il carcinoma febbrile è più frequente di quanto si creda. Del resto anche la febbre da sifilide tardiva, è rara, ma nessuno la mette in dubbio, come non è dubbiosa la sua genesi dal germe specifico della lue.

Alla quarta domanda, sul valore diagnostico della febbre carcinomatosa, abbiamo visto che da sola non ne ha: ma associata a qualche altro sintomo può certamente aiutare nella diagnosi di casi clinicamente oscuri; di più resta acquisita in modo definitivo la nozione della possibilità di febbri non legate alle infezioni conosciute, ma dovute all'invasione ed alla diffusione di neoplasmi maligni.

Sul valore prognostico, oggetto della quinta domanda, tutti gli A.A. sono d'accordo nel ritenere la febbre, còme un sintomo di particolare malignità nel carcinoma, il cui decorso, può essere, se febbrile, terribilmente rapido (15 - 30 - 60 giorni per casi di carcinomi del fegato). Ma, come risulta dai due casi di tumori febbrili del rene, da me sopra descritti, l'operazione, se fatta in tempo, può essere coronata da una guarigione duratura, malgrado la febbre.

* * *

Un'altra conclusione di carattere generale scaturisce ancora dal nostro studio, ed è questa: anche in questo capitolo del cancro, l'oscurità che ad ogni passo ci contende la giusta visione dei fatti, non sarà diradata se non dallo studio associato, concorde dei clinici, patologi e radiologi (1).

---

(1) Per la discussione fattasi sulla attuale Comunicazione vedasi nel prossimo numero di « Minerva Medica » il resoconto della seduta del 25 maggio 1929 del Centro per lo studio, diagnosi e cura dei tumori.